

REPORTE DE CASO

Hiperpotasemia inducida por trimetoprim-sulfametoxazol en un paciente con insuficiencia suprarrenal primaria

Trimethoprim induced hyperkalemia in a patient with primary adrenal insufficiency

Juan Carlos Díaz¹, Liliana Fernández²

Resumen

La hiperpotasemia inducida por el trimetoprim-sulfametoxazol es un efecto secundario relativamente común pero poco reconocido, independientemente de la dosis utilizada. Descrita inicialmente en 1983, se presenta en diversos tipos de pacientes; no obstante, existen condiciones que aumentan el riesgo de presentarla, entre las que se encuentra la insuficiencia suprarrenal.

Reportamos el caso de un paciente con insuficiencia suprarrenal primaria que, posterior al uso de trimetoprim-sulfametoxazol, presentó hiperpotasemia e hiponatremia. Generalmente, la suspensión del fármaco es suficiente para normalizar los niveles séricos; en nuestro paciente, también se aumentó temporalmente la dosis de esteroides, con lo cual se logró una excelente respuesta clínica.

Palabras clave: trimetoprim sulfametoxazol, hiperpotasemia, hiponatremia, efectos adversos, insuficiencia suprarrenal.

Abstract

Hyperkalemia induced by trimethoprim therapy is a frequent, yet less thought-off complication associated with its use. Initially described in 1983, it has been reported in several different patient populations; nonetheless, some groups of patients have a higher risk of presenting it, amongst them patients with adrenal insufficiency. We describe a patient with primary adrenal insufficiency who developed hyperkalemia and hyponatremia after trimethoprim-sulfamethoxazole therapy. Generally, drug suspension is all that is required to return potassium to normal levels; in our patient, a temporary increase in the steroid dose was also used, achieving an excellent clinical response.

Key words: trimethoprim sulfametoxazol, hyperkalemia, hyponatremia, adverse effects, adrenal insufficiency.

Correspondencia:

Juan Carlos Díaz, Calle 13A N° 85A-20, apartamento 402B, Cali, Colombia. Teléfono: (572) 373-9345. jcdiaz1234@hotmail.com

Recibido: 15/09/2009; Aceptado: 30/08/2010

1 Médico internista, CES-Fundación Valle del Lili, Cali Colombia

2 Medicina Interna y Neumología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Introducción

El trimetoprim-sulfametoxazol es la combinación de dos antibióticos que actúan inhibiendo de manera secuencial la síntesis bacteriana de ácido tetrahidrofólico a partir del dehidrofolato, con lo cual se disminuye la síntesis de timidina y, por lo tanto, la síntesis de ADN bacteriano. Su efecto sobre la dihidrofolato reductasa bacteriana es mucho más potente que el que ejerce sobre la enzima humana (se requiere una dosis 100.000 veces mayor para inhibir la enzima humana), lo cual, sumado a la capacidad de las células mamíferas de utilizar folatos provenientes de la dieta, brinda un amplio espectro antimicrobiano, incluyendo gérmenes Gram negativos, Gram positivos, algunos protozoarios y *Pneumocystis jiroveci*, con mínimos efectos sobre el huésped. ⁽¹⁾

El espectro de cubrimiento del trimetoprim-sulfametoxazol le ha permitido ser parte importante en el manejo de infecciones urinarias, de tejidos blandos, gastrointestinales y del sistema respiratorio, así como en la profilaxis contra *P. jiroveci* en pacientes inmunosuprimidos, incluyendo neutropénicos, con inmunosupresión farmacológica o positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este perfil terapéutico explica la frecuencia con la cual se formula, lo que de manera inevitable se asocia con un aumento del número de efectos secundarios atribuidos a su uso. Entre éstos, se encuentran alteraciones del sistema gastrointestinal (náuseas y vómito) y de la piel (síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis y urticaria), reacciones anafilácticas y hepatitis. En algunos pacientes, se ha descrito también la aparición de trastornos hidroelectrolíticos, particularmente hiperpotasemia, asociados al uso de trimetoprim-sulfametoxazol.

Se describe el caso de un paciente con insuficiencia suprarrenal primaria de larga data que, posterior al uso de trimetoprim-sulfametoxazol para el manejo de una infección urinaria, presentó hiperpotasemia que se resolvió después de la suspensión del medicamento.

Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino de 84 años de edad, con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, fibrosis pulmonar con necesidad de oxígeno, enfermedad coronaria e insuficiencia suprarrenal primaria de larga data (en manejo con 10 mg de prednisolona al día y 50 µg de fludrocortisona los días pares y 25 µg los días impares).

Un mes antes de su consulta, se le practicó una resección transuretral de la próstata, presentando después disuria y orina fétida, y comprobándose una infección por *Escherichia coli* sensible a trimetoprim-sulfametoxazol. Se formuló, entonces, 960 mg de trimetoprim-sulfametoxazol cada 12 horas por 7 días, con lo que se obtuvo una adecuada resolución de sus síntomas urinarios; no obstante, una semana después el paciente comenzó a presentar astenia, adinamia y cansancio fácil, por lo que acudió nuevamente a la consulta. En este segundo control, se encontró en aceptables condiciones generales y sin ninguna alteración significativa en el examen físico. Dadas sus múltiples enfermedades concomitantes y los síntomas presentados, se decidió dejarlo hospitalizado para su evaluación.

Los exámenes de laboratorio tomados a su ingreso revelaron hiperpotasemia con hiponatremia, un hemograma sin alteraciones significativas (tabla 1) y un urocultivo en el que se reportó el crecimiento de *E.*

Tabla 1. Exámenes de laboratorio tomados al ingreso del paciente.

Examen	Valor inicial	Día 3	Valor de referencia
Potasio	6,23 mEq/L	4,25 mEq/L	3,5-4,7 mEq/L
Sodio	127 mEq/L	129 mEq/L	135-145 mEq/L
Cloro	96 mEq/L		98-108 mEq/L
Creatinina	1,1 mg/dl		0,6-1,2 mg/dl
BUN	34 mg/dl		7-18 mg/dl

ng: nanogramos; dl: decilitro; mEq: miliequivalente; L: litro; UI: unidades internacionales

coli sensible a trimetoprim-sulfametoxazol, aminoglucósidos, carbapenem, cefepime y piperacilina tazobactam. Se inició manejo con piperacilina tazobactam y 50 mg de hidrocortisona intravenosa cada 6 horas, con el fin de suplir las necesidades de esteroides y mineralocorticoides. Tres días después, los síntomas del paciente mejoraron y en los exámenes de laboratorio de control se encontró disminución del potasio sérico (4,25 mEq/L) con un ligero aumento del sodio (129 mEq/L), por lo cual se decidió dar de alta.

Discusión

La primera referencia de los efectos del trimetoprim-sulfametoxazol sobre la excreción renal de potasio la realizó Kaufman en 1983 en un paciente con leucemia en tratamiento para una neumonía por *P. jiroveci* ⁽²⁾ Posteriormente, la epidemia global de VIH y el consiguiente aumento en el uso de trimetoprim-sulfametoxazol para la profilaxis de infecciones oportunistas, hizo que se llegara a reportar hasta en 62% de los pacientes ⁽³⁻⁷⁾.

Se ha encontrado que el aumento en el potasio sérico inducido por el trimetoprim-sulfametoxazol oscila entre 0,6 y 1,21 mEq/L, apareciendo en promedio 4 a 6 días después

de iniciado el tratamiento ⁽⁶⁻⁸⁾. Aunque inicialmente se había descrito únicamente con el uso de altas dosis del fármaco, posteriormente se encontró que con dosis estándar también se presentaba dicha complicación. En la mayoría de los casos los niveles séricos de potasio sobrepasan los 5 mEq/L y hasta en 25% de los pacientes llegan a ser superiores a 5,5 mEq/L ⁽⁶⁾.

Existen varias condiciones en las cuales los efectos del trimetoprim-sulfametoxazol pueden ser aún más importantes, entre las que se encuentran una creatinina sérica mayor de 1,2 mg/dl, pacientes con trasplante renal y, como en el caso de nuestro paciente, edad avanzada e insuficiencia suprarrenal ^(6,9). En estos últimos, el aumento del potasio sérico se asocia a hiponatremia, lo que puede desenmascarar o agravar defectos en la síntesis de aldosterona. Aun si se suministra suficiente reemplazo de mineralocorticoides, la hiperpotasemia se resuelve sólo después de la suspensión del fármaco ⁽¹⁰⁾. En nuestro caso, la hiperpotasemia se presentó a pesar de estar recibiendo una dosis suficiente de esteroides y de mineralocorticoides.

Dichos efectos del trimetoprim-sulfametoxazol se le han atribuido a su acción sobre los canales de sodio sensibles a amiloride en el túbulo distal y los túbulos colectores, lo que se explica por las similitudes estructurales de las dos moléculas ⁽⁸⁾. Esta inhibición, la cual ocurre principalmente en pH ácido, disminuye el gradiente eléctrico transepitelial, principal motor para la eliminación de potasio, sin afectar de manera significativa la eliminación de sodio. Tanto la furosemida como la alcalinización de la orina bloquean el efecto del trimetoprim-sulfametoxazol que disminuye la excreción urinaria del potasio ^(11,12).

En nuestro caso, el paciente venía recibiendo la misma dosis de mineralocorticoides durante un periodo prolongado con una adecuada respuesta. Es posible que el uso de trimetoprim-sulfametoxazol para el manejo de una infección urinaria haya sido un factor contribuyente para el desarrollo de hiperpotasemia, lo cual pudo potenciar la deficiencia de mineralocorticoides propia de la insuficiencia suprarrenal. Una vez suspendido el fármaco, los niveles de potasio retornaron rápidamente a los niveles normales, como era de esperarse en esta situación.

Teniendo en cuenta la frecuencia con la cual se formula trimetoprim--sulfametoxazol, creemos que, a pesar de que este es un efecto secundario poco reconocido, la presencia con la cual se presenta obliga a que sea tenido en cuenta por todo el personal médico, con el fin de evitar complicaciones derivadas de la hiperpotasemia. En particular, en los pacientes con mayores riesgos (insuficiencia renal, edad avanzada, VIH o insuficiencia suprarrenal) se deben evaluar las concentraciones de potasio sérico después de iniciar el tratamiento.

Declaración de conflictos de interés

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I (editors). Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. Eleventh edition. New York: McGraw-Hill Companies; 2008.
2. Kaufman AM, Hellman G, Abramson RG. Renal salt wasting and metabolic acidosis with trimethoprim-sulfamethoxazole therapy. Mt Sinai J Med. 1983;50:238-9.
3. Jaffe HS, Abrams DI, Ammann AJ, Lewis BJ, Golden JA. Complications of co-trimoxazole in treatment of AIDS associated *Pneumocystis carinii* pneumonia in homosexual men. Lancet. 1983;2:1109-11.
4. Medina I, Mills J, Leoung G, Hopewell PC, Lee B, Modin G, et al. Oral therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome: A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-dapsone. N Engl J Med. 1990;323:776-82.
5. Choi MJ, Fernández PC, Patnaik A, Coupaye-Gerard B, D'Andrea D, Szerlip H, et al. Brief report: Trimethoprim-induced hyperkalemia in a patient with AIDS. N Engl J Med. 1993;328:703-6.
6. Alappan R, Perazella M, Buller G. Hyperkalemia in hospitalized patients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole. Ann Intern Med. 1996;124:316-20.
7. Greenberg S, Reiser I, Chou S, Porush J. Trimethoprim-sulfamethoxazole induces reversible hyperkalemia. Ann Intern Med. 1993;119:291-5.
8. Velázquez H, Perazella MA, Wright FS, Ellison DH. Renal mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. Ann Intern Med. 1993;119:296-301.
9. Koc M, Bihorac A, Ozener C, Kantarci G, Akoglu E. Severe hyperkalemia in two renal transplant recipients treated with standard dose of trimethoprim-sulfamethoxazole. Am J Kid Dis. 2000;36:E18-23.
10. Ougorets I, Asnis D, Melchert A. Hyperkalemia and trimethoprim-sulfamethoxazole. Ann Intern Med. 1996;125:779.
11. Reiser I, Chou S, Brown M, Porush J. Reversal of trimethoprim-induced anti-kaliuresis. Kidney Int. 1996;50:2063-9.
12. Schreiber M, Schlanger LE, Chen CB, Lessan-Pezeshki M, Halperin ML, Patnaik A, et al. Antikaliuretic action of trimethoprim is minimized by raising urine pH. Kidney Int. 1996;49:82-7.